

Avant-propos

Alain CASTAIGNE

Fédération de cardiologie
Hôpital Henri-Mondor
94010 Créteil Cedex
Mél : alain.castaigne@hmn.ap-hop-paris.fr

Les progrès de la thérapeutique médicamenteuse ont révolutionné la médecine ; la découverte des antibiotiques et des corticoïdes au cours des années 1940-50 a fait naître l'idéologie thérapeutique triomphante. On a cru qu'après avoir vaincu des fléaux comme la tuberculose, la pneumonie, la typhoïde, les complications de la rougeole, les méningites et le rhumatisme articulaire aigu, les médicaments viendraient à bout progressivement mais rapidement des autres grands fléaux. À cette époque, il n'était pas nécessaire de mener des études complexes et longues pour être persuadé que la streptomycine modifiait le cours de la méningite tuberculeuse, ou un peu plus tard, que le furosémide modifiait le destin des grandes anasarques. L'essai thérapeutique était regardé comme une fantaisie inutile.

L'aventure a été stoppée par quelques erreurs dramatiques qui ont noms stalinon (110 morts), thalidomide (malformations fœtales), distilbène (malformations et cancers du vagin chez les filles des femmes traitées), ou par des déviations d'usage majeures (intoxications chroniques aux amphétamines, aux barbituriques)... Ces accidents ont mis en lumière le fait que la mise sur le marché d'un médicament est une responsabilité majeure au regard des patients et de la santé publique. Cette responsabilité est aujourd'hui exercée par des structures publiques telles que la *Food and Drug Administration* aux États-Unis, l'Agence européenne à Londres, et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en France.

Ces structures ont 3 charges principales :

- évaluer si les produits découverts par les industriels ont plus d'avantages que d'inconvénients avant de les mettre sur le marché ;

- accompagner la mise sur le marché d'informations susceptibles d'aider les prescripteurs dans le meilleur usage possible du médicament ;

- contrôler que l'innocuité des produits, supposée pendant la phase d'évaluation, se vérifie bien en pratique.

Par rapport à l'époque des grandes découvertes, 2 changements majeurs sont intervenus : d'une part il est devenu rare de trouver un médicament qui change tellement le pronostic d'une maladie qu'il ne soit besoin d'essai pour s'en convaincre ; d'autre part nous réfléchissons dans un contexte de ressources financières, finies voire contingentées. Plusieurs sciences nouvelles ont alors fait leur apparition : l'essai thérapeutique auquel *La Revue* a consacré un numéro récent (n° 8 du 15 avril 2000), les études médico-économiques, la médecine fondée sur les faits scientifiques, les études d'applicabilité des recommandations, et les études d'adéquation de la prescription. La quantité d'effet d'un nouveau médicament dans un contexte expérimental est mesurée par les essais thérapeutiques ; la question posée immédiatement en aval est de savoir si la démonstration vaut pour la France, avec 2 sous-questions : avons-nous les moyens ? Le résultat s'applique-t-il à une partie de la population française et laquelle ?

Aujourd'hui la vie d'un médicament commence par la découverte d'une molécule ayant des actions potentiellement utiles. Cette découverte peut être totalement intentionnelle : synthèse d'une « clef » agissant potentiellement dans une seule serrure ; l'exemple est celui de l'érythropoïétine, dont l'action unique devrait être d'augmenter la production de globules rouges chez les insuffisants rénaux. La découverte peut être liée au hasard : un exemple est celui des thiénopyridines (ticlopidine et clopidogrel), dont les propriétés antiplaquetaires ont été observées au cours d'un *screening* d'une famille d'anti-inflammatoires. Enfin on peut découvrir tardivement des propriétés et indications insoupçonnées de molécules anciennes : découverte de la guérison des ulcères gastriques et duodénaux par le traitement antibiotique d'éradication d'*Helicobacter pylori* par exemple.

Au delà de la découverte, de la stabilisation chimique et de la longue expérimentation animale, la détermi-

nation de l'indication thérapeutique du nouveau produit passe presque nécessairement par la réalisation d'essais thérapeutiques. Dans les années 1960 à 1990, la plupart des essais étaient conduits contre placebo et l'évaluateur se faisait facilement une idée de l'activité du médicament. Aujourd'hui, dans nombre de maladies, les essais doivent être conduits contre un médicament de référence. Souvent, on cherche à obtenir une activité égale à celle du traitement de référence, associée à une plus grande facilité d'emploi ou une meilleure tolérance. Ainsi les fabricants d'héparine de bas poids moléculaire ont-ils démontré indication par indication que leurs produits étaient au moins aussi actifs que l'héparine conventionnelle, pour une facilité d'emploi et de surveillance meilleure. L'examen des dossiers d'autorisation de mise sur le marché est consacré à de longues discussions sur la qualité technique des essais présentés où, fort heureusement, la signification clinique prime le plus souvent sur la signification statistique. Ces discussions peuvent prendre la dimension de controverses scientifiques planétaires : la démonstration de la supériorité de l'Actilyse (alté-plase, activateur tissulaire recombiné du plasminogène) sur la Streptase (streptokinase) peut, encore aujourd'hui, faire naître des débats passionnés entre ceux qui y croient et ceux qui en doutent en partant des mêmes données. On conçoit que cela puisse aboutir à des différences notables entre les 3 grandes agences (américaine, européenne et japonaise), sans évoquer les difficiles tractations entre États membres qui accompagnent l'élaboration des autorisations européennes de mise sur le marché. La mondialisation de la décision de mise sur le marché, souhaitée par certains industriels, n'est probablement pas pour demain. En France, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché n'est qu'une étape sur la route de la commercialisation. La Commission de la transparence et le Comité économique du médicament se dressent, tels des épouvantails, sur le chemin des industriels. Il s'agit de déterminer quelle sera la place du nouveau médicament par rapport à l'existant et surtout par rapport aux médicaments ou autres méthodes ayant la même visée thérapeutique. Le cas du produit arrivant dans un champ totalement vierge est devenu un cas d'école un peu théorique. Le plus souvent, la concurrence existe et n'a aucune raison de vouloir céder le terrain. L'industriel doit d'abord essayer de persuader la Commission de la transparence du fait que son produit rend un service médical important, ce qui conditionne le remboursement à un taux au moins égal à 65 %. Il lui faut ensuite démontrer que le produit surpasse le service médical rendu par la concurrence, et ce, non sur des arguments de *marketing* mais sur des arguments objectifs, ce qui conditionne l'obtention d'un prix supérieur à celui des concurrents. Le Comité économique du médicament prend en compte non seulement les données techniques analysées par la Commission de la transparence, mais aussi les données industrielles et l'état de l'accord global avec une firme donnée.

Lorsqu'un médicament a une autorisation de mise sur le marché, un avis de transparence, un prix et un taux de remboursement, il peut être commercialisé. Il demeure surveillé de 2 façons :

- par la Commission de contrôle de la publicité et du bon usage du médicament, qui doit veiller à ce que les éléments constitutifs des publicités diffusées par voie de presse, remises ou présentées aux médecins soient en accord avec les mentions légales de l'autorisation de mise sur le marché ; le contrôle se fait a posteriori mais la non-observation des règles et, en particulier, les tentatives pour élargir l'autorisation de mise sur le marché ou pour masquer des effets indésirables importants peut aboutir à une interdiction de la publicité, avec publication au *Journal Officiel* et réduction autoritaire de prix ;
- par la Commission de la pharmacovigilance, qui a pour fonction de centraliser les notifications d'effets indésirables des médicaments, de réaliser des investigations complémentaires pour analyser l'imputabilité des effets indésirables, les quantifier, et estimer s'il y a lieu de prendre des mesures modifiant les conditions d'information ou de délivrance de certains produits.

Le succès et la durée de vie d'un médicament tiennent à l'usage qui en est fait par les consommateurs et à l'évolution des thérapeutiques concurrentes. De temps à autre les agences entreprennent des opérations de réévaluation des médicaments, pour déterminer si les mentions légales sont encore actuelles et si l'inscription sur la liste des médicaments remboursables est encore justifiée. Il arrive ainsi qu'on décide de supprimer de la liste des médicaments dont l'utilité est devenue nulle. La mort d'un médicament est cependant une éventualité rare, car les derniers prescripteurs et consommateurs sont souvent très attachés à leur produit, et l'information selon laquelle les patients consommeraient depuis des années des médicaments inutiles est à manier avec précaution.

Près de 60 ans après les innovations majeures évoquées au début de l'*Avant-propos*, certains s'étonnent de la rareté des découvertes majeures et de la lourdeur des procédures. C'est un peu vite oublier les progrès considérables faits dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine, des ulcères gastroduodénaux, de la maladie de Parkinson, des cancers, de la polyarthrite rhumatoïde, de la douleur, des thromboses artérielles ou veineuses, ou la sécurité des médicaments utilisés pour les anesthésies générales. La sécurité qui entoure la diffusion de tous ces produits est de plus en plus grande, l'information des médecins commence par une bonne connaissance des procédures qui balisent la vie des médicaments. Tel est le propos de cette monographie de *La Revue du Praticien*. ■